

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. F. P. Gall)

Tumorassoziierte Antigene beim Magenkarzinom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Hans-Peter Koerfgen
aus Nürnberg

1984



Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof.Dr.med.F.P. Gall)

TUMORASSOZIIERTE ANTIGENE BEIM MAGENKARZINOM

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Hans-Peter Koerfgen
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Prof. Dr. B. Husemann
Korreferent: Prof. Dr. F.P. Gall
Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.1984

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
1. Material und Methodik	2
1.1. Tumorassoziierte Antigene	2
1.1.1. Carcinoembryonales Antigen (CEA)	2
1.1.2. Tissue Polypeptid Antigen (TPA)	3
1.1.3. Bestimmungsverfahren	3
1.2. Zeitraum der Untersuchung	5
1.3. Patientengut	6
1.3.1. Karzinompatienten	6
1.3.2. Kontrollgruppe	6
2. Ergebnisse	7
2.1. Kontrollgruppe	7
2.2. Patienten mit Primärtumoren	8
2.2.1. Gesamtkollektiv	8
2.2.2. Stadieneinteilung	10
2.3. Patienten mit Magen-Karzinom- Rezidiven	13
3. Diskussion	14
4. Zusammenfassung	17
5. Literaturverzeichnis	19

Lebenslauf

Danksagung

Nach den Herz-Kreislaufferkrankungen ist ein bösartiger Tumor die zweithäufigste Todesursache. Dabei liegt das Magenkarzinom in der Krebsmortalitätsrate bei Männern an zweiter und bei Frauen an dritter Stelle (17).

Da diese Tumore meist weit fortgeschritten sind, sind absolut kurative Resektionen kaum möglich (16). Deshalb steht die Frühdiagnostik im Mittelpunkt, und es wird nach sogenannten Tumormarkern bei bösartigen Erkrankungen gesucht.

Die Bestimmung des Carcinoembryonalen Antigens (CEA) ist ein weit verbreitetes Verfahren, um den Verdacht eines malignen Prozesses, insbesondere des Gastrointestinaltraktes zu erhärten (31, 32). Die Ergebnisse sind jedoch bisher unbefriedigend, da selbst bei klinisch manifester Metastasierung noch normale Werte gefunden werden (20, 25, 29, 30). Das Tissue Polypeptid Antigen (TPA) soll ein zuverlässigerer Marker sein, und die Bestimmung wird zur Diagnose und Verlaufskontrolle maligner Tumoren empfohlen (24). Ziel dieser Untersuchungen ist es, den klinischen Wert von CEA und TPA, insbesondere hinsichtlich des Tumorstadiums beim Magenkarzinom festzustellen.

1. Material und Methodik

1.1. Tumorassozierte Antigene

1.1.1. Carcinoembryonales Antigen (CEA)

Im Jahre 1965 fanden GOLD und FREEDMAN ein tumorassoziertes Antigen (13,14). Wegen seines Vorkommens sowohl bei Adenokarzinomen des Dickdarmes (12) als auch in fetalen entodermalen Abschnitten des Magen-Darmtraktes erhielt es den Namen Carcinoembryonales Antigen (CEA) (14). Erhöhte Werte von CEA sind bei anderen Karzinomen entodermalen Ursprungs, wie Bronchial-, Magen- und Pankreaskarzinom, aber auch bei Gesunden (24) und Patienten mit gutartigen Erkrankungen (31, 32) nachgewiesen.

Als Oberflächenantigen ist das CEA regelmäßiger Bestandteil embryonaler Zellen. Seine Produktion wird im Laufe der Differenzierung abgeschaltet, eine Neosynthese ist beim Auftreten eines Karzinoms durch die Entdifferenzierung der Zellen zu erklären.

Seiner chemischen Struktur nach ist das CEA ein Glykoprotein (12, 19) mit einem Kohlenhydratanteil von 60 - 70 % (3).



1.1.2. Tissue Polypeptid Antigen (TPA)

Das Tissue Polypeptid Antigen (TPA) wurde erstmals im Jahre 1957 von BJÖRKLUND et al. beschrieben (4). Es ist ein reines unverzweigtes Polypeptid (10, 28), das aus wachsenden und sich teilenden Karzinomzellen gewonnen wurde (5). Es wurde als Bestandteil der Zellmembran (4, 9) differenziert. Ein Nachweis gelang auch beim Fetus (8) und in der Plazenta (5).

Das TPA ist kein tumorspezifisches Antigen (5, 6, 21). Erhöhte Spiegel sind bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen (22, 24, 27) und Infektionskrankheiten (7, 10, 22) nachgewiesen. Bei Gesunden finden sich erhöhte TPA-Werte in 3 - 6 % (24, 27).

1.1.3. Bestimmungsverfahren

Die CEA-Bestimmung wurde mit der Doppelantikörper-Sandwich-Technik der Firma ABBOTT durchgeführt. Das CEA des Serums oder des Standards wird während der Inkubation an den ersten Antikörper gebunden, der auf festen Oberflächen sitzt. Ungebundenes Material wird durch Waschen entfernt. Anschließend wird mit ¹²⁵I-markiertem Anti-CEA inkubiert und nach Waschen zur Entfernung der ungebundenen

markierten Antikörper wird die Radioaktivität in üblicher Weise bestimmt.

Die Eichkurve umfaßt Standardwerte von 0.3 - 60 $\mu\text{g/l}$.

Sera mit Werten größer 60 $\mu\text{g/l}$ wurden mit CEA-freiem Serum verdünnt und erneut in den Test eingesetzt. Da die Verdünnungsreihen immer eine Parallele zur Eichkurve zeigen, können auch Werte größer 60 $\mu\text{g/l}$ angegeben werden. Der Normbereich erstreckt sich von 0 - 5 $\mu\text{g/l}$.

Das TPA wurde radioimmunologisch mit dem Kit der Firma SANGTEC, Stockholm, bestimmt. Dieser Test wurde von BJÖRKLUND et al. entwickelt (12). Hierbei handelt es sich um einen Doppelantikörperradioimmunessay, bei dem der erste Antikörper gegen menschliches TPA aus dem Pferd, der zweite Antikörper gegen das Antipferdeserum aus Kaninchen stammt.

Die Eichkurve umfaßt Standardwerte von 25 - 1000 U/l. Sera mit Werten größer 1000 U/l wurden mit TPA-freiem Serum verdünnt. Die Verdünnungsreihen zeigten nur in ganz seltenen Fällen eine Parallele zur Eichkurve, weshalb auf Aussagen bei Werten größer 1000 U/l verzichtet werden muß.

Als obere Normgrenze wird für das TPA 84 U/l angegeben. TPA und CEA wurden im Institut für wissenschaftliche Laboratoriumsdiagnostik, WILAB in Baiersdorf, bestimmt.

1.2. Zeitraum der Untersuchung

Im Zeitraum vom 1.10.1980 bis 31.1.1981 wurden TPA und CEA bei allen stationär aufgenommenen Patienten der Allgemeinchirurgie der Chirurgischen Klinik der Universitätsklinik Erlangen neben dem üblichen Laborstatus prae- und postoperativ bestimmt. Für diese Arbeit werden nur die praeoperativen Werte berücksichtigt.

1.3. Patientengut

1.3.1. Karzinompatienten

Es handelt sich um 27 Patienten mit Magenkarzinomen, wobei 22 Patienten zum ersten Mal am Magenkarzinom erkrankten, und 5 Patienten ein Magenkarzinom-Rezidiv vorwiesen..

Die Diagnose ist durch histo-pathologische Untersuchung gesichert. Die Stadieneinteilung der Tumoren erfolgte entsprechend der AJC-Stadien (1) (Tab. 1).

Pathologische Stadien nach A J C

Stadium I = early cancer, N0, M0

Stadium II = N0, M0, Nachbarorgane nicht infiltriert

Stadium III = M0, kurative Resektion, nicht Stadium I und II

Stadium IV = M0 nicht kurative Resektion oder M 1

Tabelle 1: Pathologische Stadien nach AJC.

1.3.2. Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe umfaßt 52 Patienten mit gesicherter benigner Erkrankung. Diese Patienten mußten sich Operationen wegen Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Hernien oder Trichterbrust sowie handchirurgischen Eingriffen unterziehen. Um eine mögliche entzündliche Begleiterkrankung auszuschließen, wurden Patienten mit einer Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit über 30 mm in der zweiten Stunden ausgeschlossen.

2. Ergebnisse

2.1. Kontrollgruppe

Der TPA-Mittelwert ist mit 47 U/l gegenüber dem oberen Normwert sehr niedrig, der CEA-Mittelwert liegt mit 4,23 $\mu\text{g/l}$ im oberen Normbereich (Tab. 2).

Insgesamt zeigten 8 Patienten einen erhöhten TPA-Wert (15,3 %), bei 12 Patienten wurde ein erhöhter CEA-Serumspiegel nachgewiesen (23 %).

Bei keinem Patienten sind beide Marker gleichzeitig, bei 20 Patienten (38,5 %) jeweils einer der beiden Marker erhöht.

KONTROLLGRUPPE

erhöht / Tumormarker	TPA	CEA	TPA und CEA	TPA und/oder CEA
Fallzahl	8 / 52	12 / 52	0 / 52	20 / 52
%	15,3	23	0	38,5
$\bar{x}$	47,6	4,23		

Tabelle 2: TPA- und CEA-Serumwerte bei Patienten mit benignen Erkrankungen.

2.2. Patienten mit Primärtumoren

2.2.1. Gesamtkollektiv

Mit 235,6 U/l für TPA und 29,4 $\mu\text{g/l}$ für CEA wurden Mittelwerte ermittelt, die deutlich über den jeweiligen Normgrenzen liegen (Tab. 3). Bei der Berechnung des TPA-Mittelwertes muß jedoch berücksichtigt werden, daß Werte größer 1000 U/l mit 1000 berechnet wurden. Bei einer exakten Bestimmung läge der Mittelwert höher.

Insgesamt weisen 13 von 22 Patienten mit einem Magenkarzinom (59.1 %) einen pathologischen TPA-Wert, 6 Patienten (27.3 %) erhöhte CEA-Werte auf. Bei 4 Patienten (18.1 %) waren beide Tumormarker gleichzeitig erhöht, bei 15 Patienten (68.1 %) wurde jeweils einer der beiden über der Normgrenze liegend gefunden (Abb. 1).

MAGENKARZINOME

erhöht / Tumormarker	TPA	CEA	TPA und CEA	TPA und/oder CEA
Fallzahl	13 / 22	6 / 22	4 / 22	15 / 22
%	59.1	27.3	18.1	68.2
$\bar{x}$	235.6	29.4		

Tabelle 3: TPA und CEA-Serumwerte bei Patienten mit Magenkarzinomen (Gesamtkollektiv).

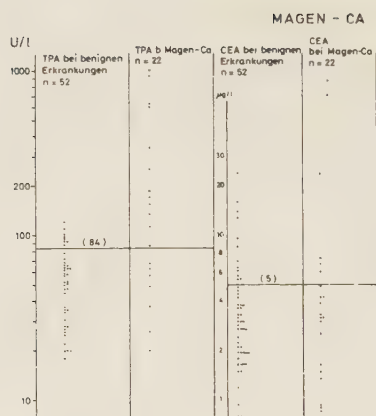


Abbildung 1: Verteilung der TPA- und CEA-Werte bei Magenkarzinompatienten und bei der Kontrollgruppe.

2.2.2. Stadieneinteilung

Mit fortschreitendem Tumorstadium steigen die Mittelwerte für TPA an (Tab. 4). Im Stadium AJC I wird ein erhöhter CEA-Wert gefunden, die Mittelwerte bleiben mit 44.5 U/l für TPA und 4.425 $\mu\text{g/l}$ für CEA im Normbereich.

Der TPA-Mittelwert steigt im Stadium AJC II mit 140.4 U/l an, drei von fünf Patienten weisen pathologische Werte vor (Abb. 2). Für CEA wird wiederum ein mäßig erhöhter Wert ermittelt, der Mittelwert ist mit 3.39 $\mu\text{g/l}$ niedriger als im Stadium AJC I.

Der TPA-Mittelwert steigt mit 190 U/l im Stadium AJC III über den in AJC II, jedoch sind mehr normale als pathologische Einzelwerte nachweisbar. Kein Patient zeigt einen erhöhten CEA-Wert und der CEA-Mittelwert bleibt somit im Normbereich.

80 % aller Patienten mit einem Magenkarzinom im Stadium AJC IV haben einen erhöhten TPA-Serumspiegel. Die Mittelwerte sind mit 344.3 U/l für TPA und 59.87 $\mu\text{g/l}$ für CEA deutlich pathologisch. Dabei liegen vier von zehn CEA-Werten über der Normgrenze.

MAGEN - CA

Stadium	AJC I	AJC II	AJC III	AJC IV
TPA erhöht	0/2 = 0 %	3/5 = 60 %	2/5 = 40 %	8/10 = 80 %
CEA erhöht	1/2 = 50 %	1/5 = 20 %	0/5 = 0 %	4/10 = 40 %
TPA und CEA oder	1/2 = 50 %	3/5 = 60 %	2/5 = 40 %	9/10 = 90 %
$\bar{x}$ TPA	44,5	140,4	190	344,3
$\bar{x}$ CEA	4,425	3,39	4,29	59,87

Tabelle 4: Verteilung der ermittelten Ergebnisse bei Magenkarzinompatienten über die Tumorstadien.

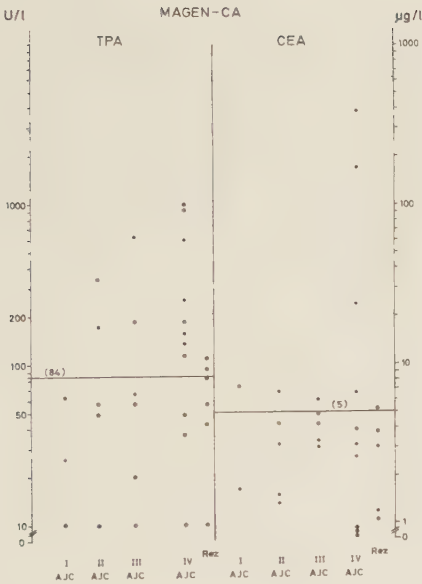


Abbildung 2: Verteilung der einzelnen TPA- und CEA-Serumwerte über die Tumorstadien.

2.3. Patienten mit Magen-Karzinom-Rezidiven

Die Mittelwerte liegen mit 76.8 U/l für TPA im oberen und 2.82 µg/l für CEA im unteren Normbereich. In dieser Gruppe weisen zwei von fünf Patienten (40 %) einen pathologischen TPA-Wert, ein Patienten einen erhöhten CEA-Serumspiegel vor. Bei gemeinsamer Betrachtung von TPA und CEA werden ebenfalls 40 % der Fälle erfaßt (Tab. 5).

MAGEN-CA-REZIDIVE

erhöht / Antigene	TPA	CEA
Fallzahl	2 / 5	1 / 5
%	40	20

TPA und / oder CEA : 2 / 5 = 40 %

$\bar{x}$ TPA = 76.8

$\bar{x}$ CEA = 2.82

Tabelle 5: TPA- und CEA-Serumwerte bei Patienten mit Magen-Karzinom-Rezidiven.

3. Diskussion

Die vorliegende Untersuchung bestätigt, daß TPA und CEA keine tumorspezifischen Antigene sind. Erhöhte TPA- und CEA-Spiegel sind, wie auch bei uns, bei nicht malignen Erkrankungen beschrieben (10, 23, 31). Bei entzündlichen Erkrankungen, insbesondere bei bakteriellen und viruellen Infektionskrankheiten findet man häufig erhöhte TPA-Werte. Diese Erhöhungen sind jedoch vorübergehend und klingen mit Besserung des Krankheitsgeschehens ab. Aus diesem Grund sollte man einen erhöhten TPA-Wert erst dann als Hinweis auf eine maligne Neoplasie werten, wenn eine entzündliche Erkrankung ausgeschlossen und der gefundene Wert durch Wiederholung bestätigt werden kann, oder eine weitere Erhöhung stattfindet. Nach LÜTHGENS ist das TPA als Proliferationsantigen anzusehen (24), d.h. eine proliferierte Zelle gibt TPA ab, was voraussetzen würde, daß jede Zelle, insbesondere aber die erkrankte Zelle, TPA enthält. Damit wären sowohl erhöhte TPA-Werte bei entzündlichen Erkrankungen als auch die Zunahme der TPA-Werte mit Fortschreiten des Malignoms zu erklären.

Die in der Literatur angegebenen Prozentzahlen für TPA können nach den hier vorliegenden Ergebnissen nicht bestätigt werden (15, 27). Bei MENENDEZ-BOTET und SCHWARTZ (27) zeigen 74 % aller Patienten mit Magenkarzinom erhöhte

TPA-Werte, denen nur 59.1 % in dieser Untersuchungen gegenüberstehen. Selbst bei einer Berücksichtigung beider Tumormarker zusammen werden mit 68.2 % nicht gleich hohe Ergebnisse gefunden.

Weitaus wichtiger scheint eine Bewertung der Ergebnisse bei Patienten mit Tumoren in potentiell kurablen Stadien zu sein. Hier sind weder TPA noch CEA zur Erkennung eines Magenkarzinoms geeignet, da bei Patienten mit kleinen Tumoren (AJC-Stadium I und II) ohne Fernmetastasen auch bei gemeinsamer Betrachtung von TPA und CEA noch mindestens 40 % falsch negative Werte gefunden werden.

Das TPA ist dem CEA beim Magenkarzinom zwar überlegen, doch ein hoher Prozentsatz richtig positiver Werte wird erst im Stadium AJC IV erzielt. In diesen Fällen haben die Patienten bereits immer manifeste klinische Symptome, so daß der Tumormarker zur Diagnosefindung nichts wesentliches mehr beitragen kann. Damit ist auch kein praktischer Nutzen für den Patienten mehr gegeben, da im vorliegenden Krankengut bei allen Patienten mit Magenkarzinomen in diesem Stadium die vorgenommenen Operationen nur noch palliativ waren.

Bedeutender scheint in der Literatur die TPA-Bestimmung zur Verlaufskontrolle und Früherkennung von Rezidiven zu sein (2, 6, 17, 24, 26). Die Befunde bei den Patienten mit

Rezidivtumoren lassen daran zweifeln, da hier 60 % falsch negative Werte gefunden werden. Schon die Häufigkeit falsch negativer Befunde bei Patienten mit kleinen Tumoren lassen eine Routinekontrolle des TPA und des CEA zur Verbesserung der Rezidivfrüherkennung fragwürdig erscheinen.

Da weder TPA noch CEA tumorspezifische Antigene sind und insbesondere bei potentiell kurablen Tumoren nur höchstens 60 % richtig positive Werte gefunden werden, bleibt die Bestimmung dieser Antigene, auch unter Berücksichtigung der relativ kleinen Fallzahlen dieser Studie, unbefriedigend. TPA und CEA sind als weitere Informationen zu werten, wenn bei einem Patienten der Verdacht auf eine maligne Neoplasie besteht, si besitzen jedoch keine sichere Aussagekraft über das Vorliegen eines Tumors.

4. Zusammenfassung

Bei 22 Patienten mit Magenkarzinomen und 5 Patienten mit Magenkarzinom-Rezidiven wurden TPA und CEA praeoperativ bestimmt und der klinische Wert dieser Antigene hinsichtlich des Tumorstadiums geprüft. Als Kontrollgruppe dienten 52 Patienten mit benignen Erkrankungen und einfacheren operativen Eingriffen.

In der Kontrollgruppe zeigten 8 von 52 Patienten (15.3 %) erhöhte TPA-Werte und 12 Patienten (23 %) erhöhte CEA-Werte an. Die TPA- und CEA-Mittelwerte lagen im Normbereich.

Bei der Gruppe der Patienten mit einem Primärtumor wurden in 58.9 % erhöhte TPA-Werte und 27.8 % erhöhte CEA-Werte gefunden. Die Mittelwerte waren mit 235.6 U/l für TPA und 29.4 µg/l für CEA deutlich über der oberen Normgrenze.

Bei der gemeinsamen Bestimmung von TPA und CEA konnten 68.2 % der Fälle richtig bewertet werden.

Bei der Einteilung der Magenkarzinome in die Tumorstadien nach AJC konnte ein deutlicher Anstieg der TPA-Mittelwerte über die einzelnen Stadien festgestellt werden. Ein erhöhter CEA-Mittelwert wurde in Stadium AJC IV gefunden, in den übrigen Stadien lagen die Mittelwerte im Normbereich. Zwei von fünf Patienten (40 %) mit einem Magenkarzinom-Rezidiv zeigten TPA-Werte über der Norm, lediglich ein

Patient hatte einen erhöhten CEA-Serumspiegel.

In den potentiell kurablen Tumorstadien (AJC I und II) erbrachte die Bestimmung von TPA und CEA in 40 - 50 % eine falsch negative Aussage.

Die Bestimmung des TPA erreicht beim Magenkarzinom eine weitaus höhere Anzahl richtig positiver Aussagen als die des CEA, jedoch liefern beide Antigene keine verbindliche Aussage über das Vorliegen eines Tumors.

5. Literaturverzeichnis

1. American Joint Committee for Cancer Staging and Results
Reportin (AJC): Manual for Staging in Cancer American
Joint Committee, Chicago 1977
2. Andrén-Sandberg, A., Isacson, S.:
Tissue Polypeptide Antigen in Colorectal Cancer.
In: Clinical Application of Carcinoembryonic Antigen Assay,
by Krebs, B., Lalanne, C.M., Schneider, M., Excerpt.
Med. Amsterdam-Oxford, pp. 139 (1978)
3. Ariel, N., Krantz, M., Inone, S., Gold, P.:
Examination of CEA Structure by biochemical, immunologi-
cal and electron microscopic techniques.
In: Protides of Biological Fluids, by Peters, H.,
Pergamon Press, Oxford and New York, pp. 37 (1980)
4. Björklund, B., Björklund, V., Wiklund, B., Lundström, R.,
Ekdahl, P.H., Harbard, L., Kaijser, K., Eklund, G.,
Lüning, B.:
A Human Tissue Polypeptid Telated to Cancer an Placenta.
I: Preparation and Properties. II. Assay Technique.
III. Clinical Studies of 1.483 Individuals with Cancer
and other Conditions. In: Immunological Techniques for
Detection of Cancer, by Björklund, B., Bonniers, Stockholm,
pp. 133 (1973)

5. Björklund, B., Björklund, V.:
Antigenicity of Pooles Human Malignant and Normal Tissues
by Catoimmunological Technique: Presence of an insoluble,
heat-labile Tumor Antigen, Int. Arch. Allergy 10, 153 (1957)
6. Björklund, B.:
Review of the immunochemical and clinical Significance
of TPA.
(In: Protides of the biological Fluids, by Peters, H.,
Pergamon Press, Oxford, pp. 505 (1976).
7. Björklund , B.:
Tissue Polypeptid Antigen (TPA) in Cancer and other
Conditions.
In: Onco-Development Gene Expression, by Fishman, W.H.,
Sell, S., Academic Press, New York, pp. 501 (1976)
8. Björklund, B.:
Tissue Polypeptid Antigen (TPA).
In: Laboratory Testin in Cancer, by Hautkamp, H., and
Högmann, A., Folksam, Stockholm, pp. 5 (1979)
9. Björklund, V., Björklund, B.:
Localisation of Synthesis of TPA in Normal Malignant
Human Tissues by Immunohistological Techniques.
In: Protides of the biological Fluids, by Peeters, H.,
Pergamon Press Oxford, pp. 229 (1979)

10. Björklund, B.:
On the Nature and clinical use of Tissue Polypeptid
Antigen (TPA). Tumor Diagnostik 1, 9 (1980)
11. Björklund, B., Wiklund, B., Luning, B., Anderson, K.,
Kallin, E., Björklund, V.:
Radioimmunesay of TPA. A laboratory Test in Cancer.
Tumordiagnostik 1, 78 (1980)
12. Coligen, J.E., Lautenschlager, Z.T., Egan, M.L., Todd, C.D.
Isolation and Characterization of Carcinoembryonic
Antigen.
Immunochemistry 9, 337 (1972)
13. Gold, P., Freedman, S.O.:
Demonstration of Tumor-specific Antigen in Human Colonic
Carcinomata by Immunological Tolerance and Absorption
Techniques.
J. exp. Med. 121, 439 (1965)
14. Gold, P., Freedman, S.O.:
Specific Carcinoembryonic Antigens of the Human Digestive
System.
J. exp. Med. 122, 467 (1965)

15. Holyoke, E.D., Chu, M.T., Vincent, R.T.:
TPA (Tissue Polypeptid Antigen) and CEA(Carcinoembryonic Antigen) in Pulmonary and Gastrointestinal Malignancy .
Folksam Symposium on TPA, Folksam, Stockholm (1975)
16. Husemann, B.:
Überlebenszeit beim Magenkarzinom in Abhängigkeit von Tumorsitz und Tumorstadium.
Münch. med. Wschr.. 122, 1123 (1980)
17. I.A.R.C.:
Cancer Incidence in Five Continents, vol. III,
edited by Waterhouse, C., Muir, P., Correa and Powell, J.,
International Agency for Research on Cancer, Lyon (1976)
18. Kjellgren, K.:
The prognostic Significance of consecutive Determinations
of Serum Tissue Polypeptide Antigen (S-TPA) in Human
Breast Cancer.
In: Carcino-Embryonic Proteins, by Lehmann, F.G., Elsevier,
Amsterdam, vol. II, pp. 607 (1979)
19. Krupey, J., Gold, F., Freedman, S.O.:
Purification and Charakterisation of Carcinoembryonic
Antigen of the Human Digestive System, Nature, London,
215, 67 (1967)

20. Lamerz, R., Leonhardt, A., v.Lieven, H., Erhart, H.:
CEA-Überwachung beim metastasierenden Mammakarzinom.
Vortrag Deutscher Krebskongress, München, 12.-15.3.1980
21. Lang, N.:
Immunologie des Karzinoms als Grundlage therapeutischer
Überlegungen.
Med. Welt 2538 (1963)
22. Lundström, R., Björklund, B., Eklund, G.:
A Tissue-Derives Polypeptid Antigen: Its Relation to
Cancer and its temporary Occurence in certain infectious
Diseases.
In: Immunological Techniques for Detection of Cancer,
by Björklund, B., Bonniers, Stockholm, pp. 243 (1973)
23. Lünig, B., Redelius, P., Wiklund, B., Björklund, B.:
Chemical Studies of TPA and Attempts to synthesize its
active sites.
Folksam Symposium on TPA, Stockholm (1975)
24. Lüthgens, M., Schlegel, G.:
CEA and TPA in der klinischen Tumordiagnostik, insbe-
sondere des Mamma-Karzinoms.
Tumordiagnostik 2, 63 (1980)

25. Mac Donald, E.A., Chauvel, P., Namer, M., Schneider, M.,
Richelme, H., Blaive, B., Aubanel, J.M., Milano, G.,
Krebs, B.P., Ramaoli, A.:
Radioimmunesay of Carcinoembryonic Antigen in Bron-
chial Carcinoma.
In: Clinical Application of Carcinoembryonic Antigen
Assay, by Krebs, B.P., Lalanne, C.M., Schneider, M.,
Experta Medica Int.
Congress Ser. 439, Amsterdam-Oxford, pp. 187 (1978)
26. Mattson, W., Borgström, S.:
Tissue Polypeptid Antigen as a Guide in Antineoplastic
Treatment of advanced Mammary Carcinoma.
Folksam Symposium on TPA, Folksam, Stockholm, (1975)
27. Menendez-Botet, C.J., Oettgen, H.F., Pinsky, C.M.,
Schwartz, M.K.:
A preliminary Evaluation of Tissue Polypeptid Antigen
in Serum or Urine (or both) of Patients with Cancer or
benign Neoplasms.
Clin. Chem., 868 (1978)
28. Redelius, P.:
Studies on the primary Structure of Tissue Polypeptid
Antigen (TPA).
Chem. Comm. Univ. Stockholm, no. 2, Stockholm (1980)
Dissertation.

29. Steward, A.M., Nicon, D., Zamcheck, N., Aisenberg, A.:
Carcinoembryonic Antigen in Breast Cancer Patients:
Serum levels and disease progress.
Cancer 33, 1246 (1974)
30. Vincent, R.G., Chu, T.M.:
Carcinoembryonic Antigen in Patients with Carcinoma of
the Lung.
J. of Thor. and Cardiovasc. Surg. 66, 320 (1973)
31. Wagener, C., Breuer, H.:
Diagnostic, Significance and clinical Application of
Tumor-Associated Antigens in man with special reference
to the Carcinoembryonic Antigen.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 15, 529 (1977)
32. Zamcheck, N., Moore, T.L., Dhan, P., Kupchik, H.Z.,
Sorokin, J.L.:
Clinical Use and Limitations of assays for Carcinoembryonic
Antigen (CEA) in benign and malignant Diseases of the
Digestive Tract.
In: Immunological Techniques for Detection of Cancer,
by Björklund, B., Bonniers, Stockholm, pp. 109 (1973)

L e b e n s l a u f

Geboren am	9. November 1955
in	Nürnberg
Vater	Franz Joseph Koerfgen, Industriekaufmann verstorben am 23. August 1971
Mutter	Eleonore Hella Koerfgen, geb. Spieß Krankengymnastin

Schulische Daten

1962 - 1966	Friedrich-Rückert-Schule (Grundschule) in Erlangen
1966 - 1975	Gymnasium Fridericianum (Humanistisches Gymnasium) in Erlangen
1975	Reifeprüfung
1975 - 1976	Grundwehrdienst in Nürnberg
1976 - 1977	Studium der Rechtswissenschaften an der Universität Erlangen-Nürnberg
1977 - 1979	Studium der Medizin an der Universität Regensburg
August 1979	Ärztliche Vorprüfung
1979 - 1983	Studium der Medizin an der Universität Erlangen - Nürnberg
August 1980	1. medizinisches Staatsexamen
August 1982	2. medizinisches Staatsexamen
Oktober 1983	3. medizinisches Staatsexamen (schriftlicher Teil)
9.11.1983	3. medizinisches Staatsexamen (mündlicher Teil)

COPY-SHOP
Pfarrstraße 9
8520 Erlangen Tel. 28525